

PCT/JP99/03343

23.06.99

JP99/03343

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 13 AUG 1999

WIPO PCT

09/720301

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

1998年 6月26日

5

出願番号  
Application Number:

平成10年特許願第179497号

出願人  
Applicant(s):

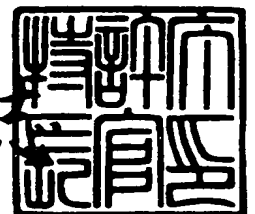
山之内製薬株式会社

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 7月15日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

伴佐山 建



出証番号 出証特平11-3050097

【書類名】 特許願

【整理番号】 0000002829

【提出日】 平成10年 6月26日

【あて先】 特許庁長官 伊佐山 建志殿

【国際特許分類】 A61K 31/18  
C07C143/80

【発明の名称】 排出障害治療剤

【請求項の数】 2

【発明者】

【住所又は居所】 東京都板橋区蓮根 3-17-1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 吉長 孝二

【特許出願人】

【識別番号】 000006677

【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代表者】 小野田 正愛

【代理人】

【識別番号】 100089200

【弁理士】

【氏名又は名称】 長井 省三

【電話番号】 03-5916-5530

【選任した代理人】

【識別番号】 100098501

【弁理士】

【氏名又は名称】 森田 拓

【電話番号】 03-5916-5528

【選任した代理人】

【識別番号】 100109357

【弁理士】

【氏名又は名称】 矢野 恵美子

【電話番号】 03-5916-5530

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 排出障害治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性膀胱に伴う排出障害治療剤。

【請求項 2】 塩酸タムスロシンを含有する請求項 1 記載の神経因性膀胱に伴う排出障害治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、神経因性膀胱に伴う排出障害治療剤に係るものである。

【0002】

【従来の技術】

排尿障害の原因疾患は様々であるが、主要なものとして、①脳脊髄疾患、脳血管障害、糖尿病、末梢神経障害等に起因する神経因性膀胱、②前立腺肥大症、尿道狭窄などの器質的下部尿路通過障害、③成人女子腹圧性尿失禁、前立腺炎、前立腺癌、抗コリン剤による膀胱の収縮不全などその他 LUTS と称されるもの、に分類され、原因疾患により排尿障害を発症するメカニズムは様々である。

例えば、前立腺肥大症に伴う排尿障害では、肥大した前立腺の圧迫による尿道狭窄（機械的閉塞）と肥大した前立腺における  $\alpha 1$  受容体の増加に伴う前立腺平滑筋の過剰収縮（機能的閉塞）の両方によって排尿障害が発生する。

【0003】

一方、神経因性膀胱とは膀胱、尿道の働きをコントロールする交感神経、副交感神経等の不調によって生じた排尿異常の総称であるが、局在的・系統的な疾患を示すものではない。

排尿機能には下部尿路と呼ばれる膀胱と尿道が関与しており、交感神経、副交感神経、体性神経（陰部神経）の 3 種類の神経の支配を受けている。交感神経は蓄尿に、副交感神経は排尿に関与しており、陰部神経は蓄尿時に常に活動、外尿道括約筋を持続的に閉じる作用をしている。

【0004】

神経因性膀胱をきたす主な疾患としては、痴呆・脳血管障害・脳外傷・脳炎・脳腫瘍・多発性硬化症・パーキンソン病・Shy-Grager症候群・オリーブ橋小脳萎縮症などの脳障害、脊髄損傷・脊髄腫瘍・脊髄炎・ミエロパシー・脊髄血管障害・脊椎の疾患（頸椎症、椎間板ヘルニア、頸部後縦靱帯骨化症等）・二分脊椎・多発性硬化症などの脊髄障害、糖尿病・骨盤腔内手術（子宮癌、直腸癌根治療）・脊椎の疾患（椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、腰椎分離、すべり症）・Guillain-Barre症候群・骨盤骨折・馬尾神経腫瘍などの末梢神経障害が挙げられる。

【0005】

現在のところ、日本及び欧米において神経因性膀胱に伴う排出障害の治療薬として臨床において有効性が確証された医薬品はコリン作動薬のみである。その効果は排尿筋反射の喪失した低活動型膀胱の収縮力を回復させる排出障害の改善にあり、反射亢進による過活動性膀胱には効果不十分のことも多い。

神経因性膀胱には病態を反映する動物モデルがないこともあって、その治療薬の開発は難しく、上記コリン作動薬の他は臨床においてわずかな有効例が確認されたとしても医薬品としての実用に耐えるものは得られていない。

膀胱頸部、前立腺部尿道の平滑筋に豊富に分布するアドレナリン作動性の交感神経に $\alpha$ 遮断剤のフェノキシベンザミン等を投与して尿道抵抗を低下させることによる排尿効率改善に基づく神経因性膀胱の治療の可能性の検討が行われたが、臨床に耐えうる医薬品としては殆ど成功しなかった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

神経因性膀胱に伴う排出障害の治療薬として実用に耐え得る、新しい作用機序の治療薬の開発が必要とされている。

【0007】

【課題を解決する為の手段】

このような状況下、本発明者はタムスロシンまたはその塩が神経因性膀胱の患者の排出障害の治療に有効であることを見い出した。

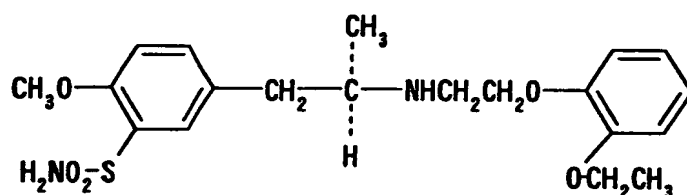
即ち、本発明は、タムスロシンまたはその製薬学的に許容される塩を有効成分

として含有する神経因性膀胱に伴う排出障害治療剤に関する。

タムスロシンの化学名は (R) (−) − 5 − [2 − [2 − (o − エトキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] − 2 − メトキシベンゼンスルホンアミドであり、以下の構造式で表される。その製薬学的に許容される塩と共に、特開昭 56 − 110665 号において最初に開示された。

【0008】

【化 1】



【0009】

タムスロシン又はその塩はアドレナリン  $\alpha 1$  c 受容体遮断作用を有することが知られており、とりわけその塩酸塩（塩酸タムスロシン）は尿道及び前立腺部の  $\alpha 1$  受容体遮断作用を有し、尿道内圧曲線の前立腺部圧を低下させて前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善することが知られている。

しかし、発症メカニズムの異なる神経因性膀胱に伴う排出障害に対する有効性を確認した報告はなかったところ、発明者らは塩酸タムスロシンが神経因性膀胱に伴う排尿障害の治療に有効であることを臨床において初めて確認したものである。

尚、その他の  $\alpha$  受容体遮断薬、例えば塩酸プラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸モキシシリト、ウラジピルについて神経因性膀胱に対する臨床での使用報告が幾つか見られるが、未だ神経因性膀胱に伴う排出障害の治療薬として日本及び欧米において臨床における有効性を確証できた  $\alpha$  受容体遮断薬はない。

【0010】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を更に詳細に説明する。

タムスロシン及びその製薬学的に許容される塩は特開昭 56 − 110665 号及び特開昭 62 − 114952 号に記載された製法により、或いはそれに準じて

容易に入手可能である。

タムスロシンは広範囲の無機及び有機の酸あるいは塩基との製薬学的に許容しうる酸及び塩基付加塩を形成しうる。このような塩も、本発明の一部をなす。例えば、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、コハク酸等の有機酸との塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩等が挙げられる。本発明において最も好ましくは、塩酸塩である。

#### 【0011】

本発明の薬剤は、経口または非経口投与に適した有機又は無機の担体、賦形剤、その他の添加剤を用いて、常法に従って、経口固形製剤、経口液状製剤または注射剤として調製することができる。好ましいのは患者が自ら容易に服用でき且つ保存、持ち運びに便利な経口固形製剤であり、具体的には錠剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、丸剤等である。

#### 【0012】

このような固形製剤においては、活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのような結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、スターチ、タルクのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤、酸化チタンのような着色剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、寒天、ペクチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

#### 【0013】

本発明において最も好ましいのは持続放出型の徐放化製剤である。徐放化製剤は公知方法によって錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤とすることができる。徐放化製剤はたとえば油脂類、ポリグリセリンの脂肪酸エステル、ヒドロキシプロ

ピルセルロースなどを常法にしたがって錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤をコーティングすることによって得られる。

【0014】

特に、特開昭62-9号に開示された徐放化製剤が好ましい。即ち、個々の単位製剤が、活性化合物と単位中に重量比率50%以上の単位形成物質の混合物に溶出抑制剤を加え造粒して得られる粒状物をカプセルに充填するか或いは通常の方法で錠剤としたものである。単位形成物質としては結晶セルロースが好適であり、溶出抑制剤としては、水不溶性高分子物質例えばアクリル酸系重合体、共重合体又はセルロース誘導体を用いられる。これらは水性懸濁液、水性乳化剤、水含有有機溶媒溶液の形で用いるのが好適である。例えば、市販品としてオイドラギットL30D-55（メタクリル酸・アクリル酸エチルエステル・コポリマー水性懸濁液）、オイドラギットE30D（アクリル酸エチルエステル・メタクリル酸メチルエステル・コポリマー水性懸濁液）、アクアコートECD-30（エチルセルロース水性懸濁液）等があり、これらは溶出抑制剤としてそのまま或いは必要に応じて水で希釈して使用できる。

【0015】

タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩の投与量は、投与ルート、疾患の症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1人当たり有効成分約0.1乃至0.8mg/日、最も好ましくは0.2mg/日であり、これを1日1回食後に経口投与される。

尚、本発明の薬剤は単独での投与において充分有効であるが、臭化ジスチグミン、塩化ベタネコールなどのコリン作動薬やその他の中枢神経系薬と同時にまたは時間をおいて併用することができる。

【0016】

【発明の実施の形態】

【実施例】

以下に実施例を挙げて、本発明を具体的に説明する。

実施例1

塩酸タムスロシン5gと結晶セルロース470gとを充分混合し、これにオイ



ドラギット L30D-55 83.3 g (固形成分として 25 g) に水を加えて 500 g としたものを加え、高速攪拌造粒機で造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は 0.1~1.5 mm であり、大部分は 0.2~1.0 mm であった。

得られた粒子に、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、カプセルに充填してカプセル剤を得た (1 カプセル中塩酸タムスロシン 0.2 mg 含有)。

【0017】

#### 実施例 2~7

実施例 1 と同様にして表 1 の処方により製造した粒子をカプセル剤にした。

【表 1】

実施例 番号	塩酸タムスロシン (g)	結晶セルロース (g)	オイドラギット L30D-55 (g) (固形分)
2	5	445	166.6 (50)
3	5	395	333.3 (100)
4	5	482.5	41.7 (12.5)
5	2.5	472.5	83.3 (25)
6	1.25	473.75	83.3 (25)

【0018】

#### 実施例 7

塩酸タムスロシン 5 g、結晶セルロース 420 g 及びステアリン酸マグネシウム 50 g を充分混合し、これにオイドラギット L30D-55 83.3 g (固形成分として 25 g) に水を加えて 500 g としたものを加えて、練合後遠心流動造粒機により造粒した。得られた粒子は球状であり、粒径は 0.1~1.5 mm であり、大部分は 0.2~1.0 mm であった。

得られた粒子にタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、カプセルに充填してカプセル剤を得た。(1 カプセル中塩酸タムスロシン 0.2 mg 含有)。

【0019】

#### 実施例 8~10

実施例 7 と同様にして表 2 の処方により製造した粒子をカプセル剤に製造した

【表 2】

実施例 番号	塩酸 タムスロシン (g)	結晶 セルロース (g)	ステアリン酸 マグネシウム (g)	オイドラギット L30D-55 (g) (固形分)
8	5	460	10	83.3 (25)
9	5	445	25	83.3 (25)
10	2.5	462.5	10	83.3 (25)

【0020】

実施例 11

硬化ヒマシ油 80 g を溶融し、これに塩酸タムスロシン 10 g と低置換度ヒドロキシピロピルセルロース 30 g とを分散させ、これをスプレーコンジューリングにより粉粒化する。得られた粉粒物 60 g と結晶セルロース 440 g とを充分混合し、これに水 500 g を加え、遠心流動造粒機で造粒した。

得られた粒子に、タルク及びステアリン酸マグネシウムを混合してカプセルに充填してカプセル剤を得た。

【0021】

実施例 12 神経因性膀胱患者に対する臨床試験

神経因性膀胱に伴う排出障害疾患を対象にして、以下の条件で臨床試験を行った。

対象：神経因性膀胱に伴う排出障害と診断された患者 45 名

治験薬剤と投与方法：塩酸タムスロシン 0.2 mg を含有するカプセル剤或いはプラセボカプセルを 1 日 1 回 2 カプセルを朝食後に経口投与した。

試験期間：①Wash out 期：7 日以上（前治療薬ありの場合）、②観察期：3 日以上、③治療期：4 週間（28 日）

観察項目：自覚症状（①昼間排尿回数、②夜間排尿回数、③自己導尿回数、④排尿開始の遅れ、⑤排尿時間の延長、⑥排尿時のいきみ、⑦尿線の途絶、⑧尿の勢い、⑨尿失禁回数）

他覚所見（最大尿流率、平均尿流率、排尿量、排尿所要時間、残尿量・残尿率）

評価方法：自覚症状、他覚所見各々の改善度及び全般改善度について、著明改善

、中等度改善、軽度改善、不変、悪化のいずれかに評価を行った。結果を表3に示す。

【0022】

【表3】

	サンプル	中等度改善以上
自覚症状改善度	塩酸タムスロシン	43.5% (10/23)
	プラセボ	31.8% (7/22)
他覚所見改善度	塩酸タムスロシン	60.0% (12/20)
	プラセボ	23.5% (4/17)
全般改善度	塩酸タムスロシン	60.0% (12/20)
	プラセボ	23.5% (4/17)

結果：塩酸タムスロシンは神経因性膀胱に伴う排出障害の患者の自覚症状と他覚所見の改善、並びに全般改善度について顕著な改善を示し、神経因性膀胱に伴う排出障害の治療剤として有効であることが確認された。

【0023】

【発明の効果】

本発明によれば、臨床現場において実用に耐える優れた神経因性膀胱に伴う排出障害治療剤を提供できる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 神経因性膀胱に伴う排出障害の新しい作用機序の治療薬の提供

。 【解決手段】 タムスロシン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性膀胱に伴う排出障害治療剤。

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】 申請人  
【識別番号】 000006677  
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代理人】  
【識別番号】 100089200  
【住所又は居所】 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許情報部  
【氏名又は名称】 長井 省三

【選任した代理人】  
【識別番号】 100098501  
【住所又は居所】 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許情報部  
【氏名又は名称】 森田 拓

【選任した代理人】  
【識別番号】 100109357  
【住所又は居所】 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許情報部  
【氏名又は名称】 矢野 恵美子

特平10-179497

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000006677]

1. 変更年月日	1990年 8月10日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
氏 名	山之内製薬株式会社